

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin 2009.

**Dengue. En oversikt med spesielt fokus på
risikofaktorer for utvikling av
alvorlig sykdom.**



Skrevet av:
stud. med. Karoline Lie Nygaard
og
stud. med. Marie Sakshaug

1.0.0 Abstract	4
2.0.0 Innledning	4
2.1.0 Takk	
3.0.0 Metodedel	6
4.0.0 Generell del	6
4.1.0 Epidemiologi	6
4.1.1 Historisk	6
4.1.2 Dagens situasjon	7
4.1.3 Dengue i Europa?	8
4.2.0 Smitte/vektor/overføring av virus	10
4.3.0 Klinisk bilde	10
4.3.1 Dengue feber (DF)	10
4.3.2 Dengue feber med hemorrhagiske komplikasjoner	11
4.3.3 Dengue Hemorrhagisk Feber (DHF)	11
4.4.0 Diagnose	13
4.4.1 WHO's kriterier for DHF:	13
4.4.2 Diagnostiske laboratoriefunn	14
4.4.3 Differensialdiagnoser til DHF	14
4.4.4 Problemer knyttet til diagnostisering:	15
4.5.0 Behandling:	16
4.5.1 Væskebehandling	16
4.5.2 Behandling av DHF grad I og II:	16
4.5.3 Behandling av DHF grad III og IV	16
4.5.4 Utskrivningsklar pasient	17
4.5.5 Dødsårsaker ved DHF	18
4.6.0 Case study	19
4.7.0 Forebyggende tiltak	21
4.7.1 Vaksine	21
4.7.2 Andre forebyggende tiltak	23
5.0.0 Spesifikk del	24
5.1.0 Sekundær vs primær infeksjon	24
5.2.0 Dengue virus serotype	26
5.3.0 Genotype	27
5.4.0 Ernæringsstatus	29
5.5.0 Etnisitet	31

5.6.0 Alder	34
5.7.0 Kjønn	38
5.8.0 Blodtype	39
6.0.0 Konklusjon	40
7.0.0 Referanseliste	43



1.0.0 Abstract

Dengue infection caused by dengue virus (DENV), a flavi-virus with four distinct serotypes, DENV- 1, 2, 3 and 4, is a large health concern worldwide. An estimated 2,5 billion people live in areas where they are at risk for infection. Each year there are 50-100 million new cases of dengue infection, among these 500 000 contract the serious forms, dengue haemorrhagic fever (DHF) and dengue shock syndrom (DSS).

DENV is mainly transmitted by the female *Aedes aegypti* mosquito.

Disease symptoms include fever, headache, myalgia, arthralgia, increased tendency for skin bleeding and internal bleeding. Infection causes hematological changes like thrombocytopenia and hemoconcentration. Treatment is symptomatic, there is no vaccine currently available, but this is an important field of research.

Several factors in the host and in the virus influence the severity of the disease. We have studied eight of these factors using several medical databases.

We found that secondary infection increases the risk for DHF because antibodies from a previous infection may enhance the entry of a second DENV into macrophages leading to more serious infection. Some serotypes are more virulent than others, with DENV-2 as the most likely to cause serious illness. The different serotypes can be divided into genotype groups with different virulence.

Of the host the factors that seem to increase the risk for DHF/DSS include; high BMI, Caucasian or Asian ancestry, age under 16 (especially between 5 and 9) and blood type AB. We found no significant difference in risk between males and females.

2.0.0 Innledning

I denne oppgavens første del vil vi presentere en oversikt over dengueinfeksjon og dennes epidemiologi, kliniske bilde, behandling, smittemåte og forebygging.

I forbindelse med vårt arbeid med denne oppgaven deltok vi sommeren 2007 på et to uker langt kurs ved Queen Sirikit National Institute of Child Health. Dette kurset ble holdt av WHO Collaborating Centre for Case Management of Dengue/DHF/DSS og var beregnet på leger i Sørøst-Asias dengueendemiske land som skulle sette opp

retningslinjer for organisering av behandling av dengue i sine respektive land. Vi deltok som studentobservatører, men var med på all undervisning inkludert avdelingsrunder hver morgen og besøk på vaksinesenter. Vi skal presentere et kasus vi fulgte spesielt nøye i løpet av kurset.

En av forelesningene holdt av Suchitra Nimmanitya, en av verdens fremste dengueekspert, omhandlet ulike risikofaktorer for utvikling av alvorlig sykdom og vi valgte å studere dette nærmere i oppgaven vår.

Faktorene vi har tatt for oss er:

1. Primær vs sekundær infeksjon
2. Virus serotype og genotype
3. Ernæringsstatus
4. Etnisitet
5. Pasientens alder
6. Kjønn
7. Blodtype



2.1.0 Takk

For å gjennomføre denne oppgaven har vi fått god hjelp av vår veileder Mogens Jensenius, Siripen Kalayanarooj, Suchitra Nimmanitya og resten av de ansatte ved

QSNICH, samt økonomisk støtte fra Kompetansesenteret for Import- og tropesykdommer, UUS til kursdeltagelse. Vi vil gjerne rette en takk til disse.

3.0.0 Metodedel

Oppgaven vår er et litteraturstudie der vi har samlet artikler som omhandler studier gjort rundt de forskjellige faktorene. Vi fant artiklene ved å bruke søkemotor PubMed, Embase og Cochrane Library. Vi brukte søkeordet dengue kombinert med ”risk factor” samt de forskjellige faktorene; ”age”, ”sex”, ”nutrition” osv. I tillegg har vi brukt kursmateriale vi fikk under oppholdet i Bangkok.

4.0.0 Generell del

4.1.0 Epidemiologi

4.1.1 Historisk

Epidemier med klinisk bilde som passer med dengue feber (DF) har historisk blitt beskrevet så tidlig som i 1635 i Karibien og i 1699 i Mellom-Amerika. Tidlig litteratur beskriver også ”kne-feber” (feber med artralgi) i Egypt i 1779 og en lignende epidemi i Djakarta i Asia samme år. Siden den gang har flere utbrudd blitt rapportert fra alle 5 kontinenter, i nesten alle tropiske og sub-tropiske områder.

I Asia ble epidemier med DF vanlig i løpet av de første 50 årene av det 20. århundre. Epidemiene gikk som bølger gjennom regionene med 10-40 års mellomrom avhengig av introduksjon av nye virus, og ble endemisk i flere byer. At en sykdom er endemisk betyr at den er jevnt tilstede i et bestemt område.

Under og etter andre verdenskrig beveget hundre tusenvis av Japanske og allierte soldater seg gjennom endemiske områder av Asia. Utbrudd oppstod blant troppene og gjorde viruset hyperendemisk i mange Asiatiske byer.

Det at viruset nå ble hyperendemisk og at det samtidig sirkulerte forskjellige serotyper, resulterte i utbrudd av dengue hemorrahagisk feber (DHF). Det første utbruddet av DHF ble observert i Manila på Filipinene i 1954 (1), etterfulgt av utbrudd i Bangkok, Thailand og Hanoi, Vietnam i 1958. Utbrudd i Singapore, Malaysia og Kambodsja fulgte i 1960-

64 og i 1975 var DHF blitt en ledende innleggelses- og dødsårsak hos barn i mange land. På 80-tallet fulgte en videre spredning i Asia til Sri Lanka, Maldivene og India (2) På det Amerikanske kontinent ble omfattende kontrollprogrammer gjennomført for å forebygge urban gulfeber. Disse viste seg å være svært effektive også for DF og myggvektoren, *Aedes aegypti*, ble en stund eliminert fra flere områder(3) Alle dengue-utbrudd i Amerika inntil 1970 var forårsaket av en enkel virus serotype, ga noen tusen tilfeller, var selvbegrensende og viruset forsvant etter noen måneder. Alvorlige hemorragiske og dødelige tilfeller var sjeldne. Det finnes fire serotyper av dengueviruset (DENV); DENV-1, 2, 3 og 4. Frem til 1970 var kun DENV-2 tilstede i Amerika, selv om DENV-3 kan ha hatt en fokal tilstedeværelse på Puerto Rico. I 1977 og 1981 ble henholdsvis DENV-1 og DENV-4 introdusert, det resulterte i epidemier over hele regionen. Det første DHF utbruddet av betydelig grad i tropiske områder av Amerika skjedde i Kuba i 1981, dominert av DENV-2. Under denne epidemien var det 344203 rapporterte tilfeller av dengue, der 10312 av disse var alvorlige tilfeller og 158 døde. (2) Hovedårsaken til utbruddene i Mellom-Amerika var at kampanjen for å utrydde *Aedes aegypti* ikke var vellykket.

4.1.2 Dagens situasjon.

I løpet av 1990-årene har man sett mange små og store DHF epidemier i tropiske og subtropiske områder i LatinAmerika og Asia. Forekomsten har fortsatt å øke de siste årene. Per 2007 lever så mange som 2,5 milliarder mennesker i områder med risiko for denguesmitte. Mulige grunner til hvorfor sykdommen ikke har forårsaket like store epidemier i Afrika skal vi se nærmere på litt senere. Dengue er primært en urban sykdom og man ser de største epidemiene i tett befolkede byer. Årsaker til at alvorlighetsgraden og insidens av sykdommen øker er befolkningsvekst, mangel på effektiv kontroll av myggen og ukontrollert urbanisering i land der sykdommen er endemisk.

Globalisering og økt tilgang på reising gjør at myggen spres til flere områder. Dette øker også alvorlighetsgraden i området da man har høyere risiko for alvorlig sykdom i et område der flere enn en serotype sirkulerer samtidig. Dette vil vi se nærmere på senere. Man antar at det er 50-100 millioner nye tilfeller i året på verdensbasis, blant disse er 500 000 DHF/dengue sjokk syndrom (DSS). Det gjør denguefeber til den nest hyppigste tropsykdommen etter malaria. Dødsraten for DHF/DSS lå i 2007 på ca 5%. (4,12)

4.1.3 Dengue i Europa?

Økt globalisering og tilgjengelighet på flyreiser har også gjort denguefeber til én av de hyppigst diagnostiserte importerte virussykdommer i Vest-Europa og Nord-Amerika. I Norge diagnostiseres ca. 20-50 tilfeller hvert år. De fleste av disse er førstegangsinfeksjoner. Det er sjelden å se annengangsinfeksjoner blant importtilfellene, men noen ganger forekommer det, da særlig hos innvandrere som besøker hjemlandet sitt. De fleste vest-europeiske turister smittes i Sørøst-Asia, særlig i Thailand, Malaysia, Indonesia og Filippinene (12)

Man skal ikke lenger tilbake enn til 1927-28 for å finne rapporter om tilstedeværelse av *Aedes aegypti* og dengueepidemi i Europa. Dette utbruddet, forårsaket av *Aedes aegypti* resulterte i 1 million tilfeller og 100 dødsfall i Hellas.

Dengue ligger nå på listen over de ti vektor-bårne sykdommene som truer Europa. Vektor for dengue er *Aedes aegypti* som også tidligere var hovedvektor for en annen tropisk virussykdom på denne listen, Chikungunya feber.

Under et utbrudd av Chikungunya feber ved det indiske hav i 2005-06 skjedde det en mutasjon av viruset som gjorde det mer egnet til overføring ved vektoren *Aedes albopictus*. Denne myggen har spredd seg over hele verden siden andre verdenskrig via forsendelser av containere med brukte bildekk. *Aedes albopictus* er etablert i Italia og var ansvarlig for utbruddet av Chikungunya feber i Ravenna, Italia i 2007.

Aedes albopictus er en vektor som også kan overføre denguevirus. Selv om det ennå ikke er noe bevis for at det har skjedd i Europa så kan man se for seg at dersom *Aedes albopictus* skulle overføre dengue virus så kan denguefeberutbrudd igjen forekomme i sør-Europa. En annen bekymring er at klimaendringer og globalisering kan føre til at *Aedes aegypti* igjen dukker opp i Europa.(5)

4.2.0 Smitte/vektor/overføring av virus

DENV opprettholdes best i urbane områder der menneskeskapte vannbeholdere/pytter gir gode formeringsmuligheter for myggen. Det er kun *Aedes aegypti*-hunnen som suger menneskeblod. Etter at en *Aedes aegypti*-mygg har fått i seg blod som inneholder DENV kan den overføre viruset videre etter en periode på 8-12 dager. I denne perioden inkuberes viruset i myggen.

En annen mer mekanisk overføring kan skje dersom myggen blir avbrutt i stikket på en smittet person, men fortsetter på en mottagelig vert. Når myggen er infisert vil den være det resten av livet. En *Aedes aegypti*-mygg lever i ca 45 dager.

Aedes aegypti som finnes rundt hele jorden i tropiske og subtropiske områder er den mest effektive dengue vektoren. Dette skyldes mye at den finnes og trives i urbane områder.

Den suger menneskeblod, bor ofte innendørs og legger egg i menneskeskapte vannbeholdere som vaser o.l. En faktor som gjør det vanskelig å kontrollere denne vektoren er at *Aedes aegypti*-mygg kan motstå en lang periode med tørke, noen ganger i over et år. *Aedes aegypti* har en kort flyvekapasitet så spredning av viruset over lengre distanser skyldes forflytning av infiserte mennesker.

I tillegg til *Aedes aegypti* og *Aedes albopictus* kan også *Aedes polynesiensis* overføre DENV.

Vertikal DENV smitte fra mor til barn kan forekomme når moren får symptomer 1-5 dager før fødsel. Dengue hos mor kan også gi komplikasjoner som kan også føre til større post partum blødning. (6)

4.3.0 Klinisk bilde

4.3.1 Dengue feber (DF) gir ofte et uspesifikt sykdomsbilde og kan ofte være vanskelig å skille fra annen febersykdom. Positiv tourniquet test* og leukopeni ($<5 \times 10^9/l$) er diagnostiske tegn som taler sterkt for dengue. For sikker diagnostisering brukes serologi eller PCR(6) Små barn får ofte et udifferensierbart makulopapulært utslett i tillegg til feberen. Hos eldre barn og voksne gir viruset enten en lett febersykdom, eller i mer uttalte tilfeller høy, akutt, gjerne bifasisk feber, kraftig hodepine, retro-orbital smerte, muskel-, ledd- og beinsmerter. Andre symptomer som kan sees ved Denguefeber er

hudblødninger (positiv tourniquet test eller petekkier), leukopeni og mild til moderat trombocyttopeni. WHO's diagnostiske kriterier til DF er dengueviremi med feber uten tegn til plasmalekkasje.

* Tourniquet test: Stase av overarm i 5 min med trykk som ligger midt mellom systolisk og diastolisk trykk, vent 1 min, tell antall petekkier på et område på 2,5cm² i albueregionen. Flere enn 10 petekkier = positiv test

4.3.2 Dengue feber med hemorrhagiske komplikasjoner: Av og til kan det forekomme blødningskomplikasjoner (epitaxis, tannkjøttblødninger, hematuri, hypermenorre) selv om sykdommen ikke faller inn under kriteriene for DHF. I visse tilfelle har det forekommet dødelige blødninger ved DF, f.eks. subaraknoidalblødninger (7).

4.3.3 Dengue Hemorrhagisk Feber (DHF) er mer karakteristisk og dermed lettere å diagnostisere enn DF. De viktigste kliniske manifestasjonene er:
Feber, blødninger (oftest i hud eller GI-tractus), hepatomegali og sirkulasjonsforstyrrelser.

Total varighet er vanligvis 7-10 dager, og sykdommen deles inn i følgende faser:

Inkubasjonsfase: 5-8 dager uten symptomer.

Febril fase: 2-7 dager. I denne fasen får pasienten akutt feber som kan nå 41°C, gjerne ledsaget av erytem, hodepine og muskelsmerter. Konjunktivitt, faryngitt og sårhet i hals er vanlig, men ikke hoste og forkjølelssymptomer. I tillegg får mange anoreksi, oppkast og magesmerter. Det er vanskelig å skille DF og DHF i denne fasen, men utslett, muskel- og leddsmarter er mindre vanlig ved DHF. I denne fasen er blødningstendensen ofte mild, gjerne som små petekkier eller blåmerker i hud, munnslimhinne eller conjunctiva. Større blødninger kan også forekomme. Lever er ofte forstørret noen dager etter innsettelse av feber, men ikterus og splenomegali ser man sjelden så tidlig. Generalisert lymfadenopati er nokså vanlig.

Kritisk fase: Dette er en overgangsperiode med varighet på 24-48 timer (sjelden lenger), rundt det tidspunktet når feberen avtar og plasmalekkasjen starter. Plasmalekkasjen går hovedsaklig inn i pleurahulen og peritonealhulen. Ofte ser man en rask nedgang i

kroppstemperatur før sirkulasjonsforstyrrelser oppstår i varierende grad. Pasienten er gjerne rastløs, svetter og er kald perifert. Observasjon av vitale parametre er viktig fordi sjokk kan utvikles raskt i denne fasen.

Sjokk: Viktige tegn på at pasienten er i ferd med å gå inn i en sjokkfase er: rastløshet, akutte magesmerter, subnormal temperatur, kaldsvette, rask og svak puls, ≤ 20 mmHg mellom systolisk og diastolisk blodtrykk eller hypotensjon og redusert kapillærfylling. Dersom riktig behandling blir satt inn tidlig nok, vil man raskt kunne få situasjonen under kontroll. Ved for aggressiv væskebehandling kan man se hydrotorax, ascites, periorbitalt ødem og perifert ødem. Ved irreversibelt sjokk er pasienten gjerne ved bevissthet frem til terminal fase. Ved langvarig sjokk kan man se komplikasjoner som DIC, massive blødninger (GI, intrakranielt), nevrologiske komplikasjoner (encefalitt, kramper, koma), eller organsvikt.

Konvalesensfase: Denne fasen er ofte kortvarig. Diurese, appetitt og andre funksjoner går tilbake til normalt. Man kan gjerne se et konfluerende papuløst, kløende utslett. Bradykardi forekommer også ofte.

WHO har klassifisert DHF inn i 4 grupper basert på alvorlighetsgrad:

- Grad I: positiv tourniquet test eller økt tendens til blåmerker. Ikke sjokk
- Grad II: spontane blødninger; petekkier, ekkymoser, purpura, nese- eller tannkjøttblødning, hematemese, melena. Ikke sjokk
- Grad III: sjokk – Dengue Shock Syndrome (DSS)
- Grad IV: alvorlig sjokk med umålelig blodtrykk og/eller puls (DSS)

Uvanlige manifestasjoner av DHF(6):

-Akutt leversvikt og encefalopati forekommer i 1-2% av DHF tilfellene, og er assosiert med en høy risiko for fatal utgang.

-CNS-påvirkning; kramper, bevissthetsendring, og koma kan forekomme ved: langvarig sjokk med metabolsk acidose, elektrolyttforstyrrelser, metabolske forstyrrelser (f.eks hypoglykemi) og hepatisk encefalopati

-Akutt nyresvikt. Assosiert med leversvikt.

-Tilleggsinfeksjon med annen mikrobe

4.4.0 Diagnose

4.4.1 WHO's kriterier for DHF:

WHO har utarbeidet kriterier for DHF:

- Akutt, høy feber av varighet 2-7 dager
- Tegn på blødning
- Trombocytopeni: plater $< 100.000 \text{ celler/mm}^3$
- Tegn på plasmalekkasje (økning av hematocrit $> 20\%$, ascites, pleuraeffusjon, hypoproteinemi, hypoalbuminemi, hypokolesterolemi (hos underernærte) eller sjokk) Hematocritnivået korrelerer ofte med alvorlighetsgrad, men ses ikke ved store blødninger og aktiv væskebehandling. Tidsrommet mellom trombocytffall og hematokritøkning er korrelert med alvorlighetsgrad; kortere tidsrom=mer alvorlig tilstand.
- (hepatomegali, avhenger av tidspunkt av undersøkelsen og er ikke et like objektivt funn som de andre kriteriene)



Tourniquet test

Andre vanlige funn v/ DHF:

- Venstreforskyvning av neutrofile leukocytter.
- Relativ lymfocytose med 15-20 % atypiske lymfocytter

(Leukoscytter $\leq 5 \times 10^9/l$ + relativ lymfocytose + økning av atypiske lymfocytter er en god indikator på at pasienten går inn i kritisk fase av DHF innen de neste 24 timene.)
-Stigning i ASAT og ALAT (økte nivåer av ASAT sees i 90% av Dengueinfeksjoner)(6)

4.4.2 Diagnostiske laboratoriefunn ved DF og DHF:

Den mikrobiologiske diagnosen DF og DHF kan stilles enten ved påvisning av antistoffer (serologi) eller ved agenspåvisning (dyrkning eller PCR)

- Serologi: Mer enn 4-dobling av IgG antistoff titer til et eller flere denguevirus antigen, eller påvisning av dengue-spesifikk IgM (ELISA) er diagnostisk for dengueinfeksjon. Denguespesifikk IgM er positiv både ved primær- og sekundærinfeksjon og er positiv i opp til 90 dager etter infeksjon. Pasienten er ofte negativ for antistoff de første dagene av sykdommen, ved dag 4-5 er antistoffene som regel påviselige(8). Ofte er den kritiske fasen over før det er mulig å finne antistoff i serum, og testing er derfor lite til nytte for tidlig diagnostisering. Det finnes diverse hurtigtester for påvisning av dengueantistoffer, men de blir brukt i varierende grad pga høye kostnader, og omdiskutert nytteeffekt.
- Påvisning av denguevirus i serum, leverbiopsi, cerebrospinalvæske eller biopsimateriale: Påvisning av virus, virusRNA, eller virusantigen (bl.a. NS1 antigen) v/PCR er nær 100% i febril fase. Ved start av plasmalekkasje er de påvisbare i bare 30% av tilfellene, og etter at pasienten har vært feberfri i 1 dag, blir viruset sjelden påvist. Dette er den mest definitive metoden for påvisning av en dengueinfeksjon. Den blir sjelden brukt, bortsett fra i forskningsammenheng, fordi den er arbeids- og tidskrevende, dyr, og har lav sensitivitet utenom tidlig febril fase.

4.4.3 Differensialdiagnoser til DHF er tyfoid feber, andre virale hemorrahagiske febersykdommer, malaria eller leptospirose. I den tidlige fase er gastroenteritt, faryngitt og tonsillitt vanlige feildiagnoser. Pleuraeffusjon støtter DHFdiagnosen. Leukopeni med mange atypiske lymfocytter, og normal senkning er endringer som kan skille en dengue-

infeksjon fra bakterielle infeksjoner. Ved å bruke WHO sine diagnosekriterier, vil 95% av DHF-tilfellene diagnostiseres før pasienten går i sjakk.

Feber i 1-2 dager med ansiktsrødhet uten rødhet i hals eller andre symptomer eller funn fra respirasjonsorganene må vekke mistanke om dengueinfeksjon (i endemiske områder). En positiv tourniquet test øker sannsynligheten. Tourniquet test er positiv i 80% av tilfellene mot slutten av den febrile fasen. Hepatomegali støtter også diagnosen, og ved trombocytffall fulgt av økning i hematokrit er diagnosen nokså sikker.

Det kan noen ganger være vanskelig å klinisk skille DF med blødninger fra DHF grad I eller II. Trombocytopeni og plasmalekkasje er alltid en del av sykdomsbildet ved DHF, og vil derfor kunne hjelpe til å skille DF og DHF. En pasient med DF vil få en rask bedring etter afebril tilstand i mer enn 24 timer, det samme vil en pasient med mild DHF. Dersom pasienten har en mer alvorlig grad av DHF vil man se en forverring etter febril fase. Leukopeni sees ved både DF og DHF og er derfor ingen god måte å skille mellom de to på.

4.4.4 Problemer knyttet til diagnostisering:

I Brasil har dengueinfeksjon de siste årene vokst til et av de største helseproblemene samfunnet står ovenfor. Det har derfor utviklet seg et stort behov for forskning på viruset og overvåkning og kontroll av de jevnlige utbruddene (9), men denne overvåkingen av sykdomsutbruddene har vist seg vanskelig å gjennomføre av flere grunner. Den kliniske diagnostiseringen av dengue feber har forholdsvis lav validitet. Mange av tilfellene er asymptomatiske, eller med et uspesifikt sykdomsbilde og sykdomsbildet er svært varierende etter hvor i sykdomsutviklingen pasienten er, og hvilken dengue serotype han er smittet med. I tillegg kan sykdomsbildet utvise seg noe forskjellig avhengig av pasientens alder og genetiske opphav, og dette er også faktorer som er med på å vanskeliggjøre en klar diagnostisering av sykdommen. Samtidig er det ofte begrensede tekniske og økonomiske ressurser i mange av landene der dengue er et problem, som gjør at man ofte bare har de kliniske testene å støtte seg til for å stille diagnosen.

Forskere har sammenlignet diverse kliniske funn og laboratoriefunn og sett på hvilke som er best egnet til å sette en sikker diagnose der serologi og PCR ikke er tilgjengelig. De fant at dersom man setter de kliniske kriteriene feber, eksantem, kløe,

gjennomsnittlig platetall $< 150 \text{ celler/mm}^3$, leucocytter $< 4 \times 10^9 / \text{l}$ og fravær av magesmerte og oppkast for diagnosen dengueinfeksjon, vil man få en høyere sensitivitet og spesifisitet når det gjelder å skille DF fra differensialdiagnosene.(9)

4.5.0 Behandling (Retningslinjer fra WHO Collaborating centre for Case Management of Dengue/DHF/DSS):

4.5.1 Væskebehandling

For en god prognose er det viktig at man tidlig avdekker en eventuell plasmalekkasje. Dersom man har en pasient som man mistenker kan utvikle DHF, må man overvåke platetall og Hct nøye. Når platefall og hematokritøkning har intruffet, må man sette i gang væskebehandling for å opprettholde det sirkulatoriske volumet og dermed unngå eller redusere alvorlighetsgrad av sjokk. Dette tidspunktet kan komme fra dag 3 av feberen og behandlingen skal vare de 24-48 timene den kritiske fasen varer. Plasmalekkasjen er ikke konstant gjennom hele perioden, så væskebehandlingen må balanseres nøye.

4.5.2 Behandling av DF og DHF grad I og II:

Behandling er avhengig av symptomer. Paracet kan brukes med forsiktighet ved feber over 39°C . ASA og ibuprofen er kontraindiserte pga magesårsproblematikk og platefunksjon(ASA). Dehydrering kan forebygges/bekjempes ved hjelp av glukose- og elektrolyttløsninger per os. Pasientens sirkulasjon overvåkes. Hematokrit måles daglig, og ved en økning på 20% eller mer gis intravenøs væskebehandling.

Væskebehandlingen ved DHF, må gis under nøye overvåking for å unngå pleuraeffusjon og ascites, og skal vurderes hver 2.-3. time. Mengden vurderes på bakgrunn av endringer i Hct, vitale tegn, og måling av diurese. Man skal ta sikte på en væsketerapi som er akkurat nok til å sørge for tilfredstillende sirkulasjon.

4.5.3 Behandling av DHF grad III og IV:

1) Væsketap: Behandles med isoton saltløsning (5% dextrose i Ringer acetat eller 5% dextrose i saltløsning). Mengden er 10ml/kg/time ved grad III, eller en til to bolusdoser

på 10ml/kg ved grad IV. Colloid væske er indisert dersom man ikke får ned Hct-verdien og pasienten ikke går ut av sjokk, eller dersom store mengder væske er gitt.

Pasienten skal alltid få O2 behandling ved sjokk. Væskebehandlingen skal vurderes med 1-2 timers mellomrom og tilpasses væsketapet basert på Hct-målinger, og vitale tegn (puls, blodtrykk, respirasjonsfrekvens og diurese). Vanligvis er det ikke behov for væskebehandling mer enn 48 timer etter at plasmalekkasjen startet. Når Hct har nådd normalverdi, diuresen er gjenopprettet, appetitten er tilbake, pulsen er kraftigere og forskjellen mellom systolisk og diastolisk blodtrykk øker, er pasienten på vei ut av sjokktilstanden. Hct går gjerne ytterligere ned uten at dette er et tegn på blødning. Dersom pasienten blir behandlet med mer væske i konvalesensfasen, kan det føre til hypervolemi, hjertesvikt og lungeødem.

2)Elektrolyttforstyrrelser og metabolske forstyrrelser: Hyponatremi, hypokalsemi, hypoglykemi og metabolsk acidose er hyppige forstyrrelser. Disse forstyrrelsene øker risikoen for utvikling av DIC, og må korrigeres.

3) Blodoverføring: Indisert ved kliniske tegn på blødning, vanligvis hematmese og melena eller ved fortsatt sjokk ved fallende Hct og adekvat væskebeandling. Det er viktig å være oppmerksom på skjulte blødningskilder, slik at man ikke overbehandler med væske ved persisterende sjokk, men går over til å behandle med blod. Siden det er vanskelig å anslå blodtapet i volum, gis små mengder fullblod eller SAG-erytrocytter om gangen. Koagulasjonsparametre skal måles for å dokumentere start og alvorlighetsgrad av evt. DIC.

4) Kortikosteroider: Er ikke vist å ha noen effekt på behandling av DHF

4.5.4 Utskrivningsklar pasient

- Feverfri 24 timer uten febernedsettende medikamenter
- har vært ute av sjokktilstand i minst 2 dager
- platetall på over 50
- stabil hematokrit

- synlig klinisk forbedring
- normal appetitt
- god diurese

4.5.5 Dødsårsaker ved DHF:

Langvarig sjokk – forebygges ved tidlig diagnostisering av tilstanden, og tidlig innsatt væskebehandling

Overvæsking – forebygges ved nøye kontrollering av væskebehandling og regulerer den etter pasientens kliniske parametre og laboratorieverdier.

Massive blødninger – kan i noen tilfeller unngås ved å unngå bruk av ASA, NSAIDs og steroider

Utypiske sykdomsbilder som gir en sen diagnostisering av sykdommen.(6)

4.6.0 Case study

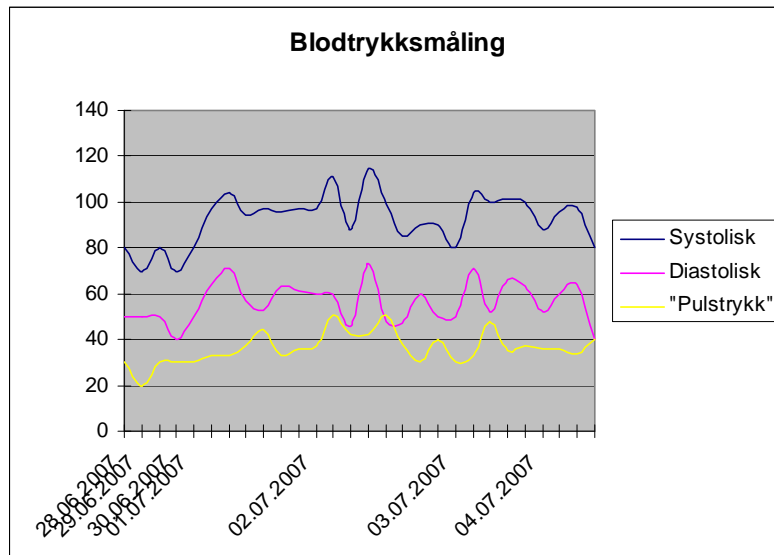
4 mnd gammel gutt innlagt på Queen Sirikit National Institute of Child Health i Bangkok (QSNICH) den 1/7-2007. Han hadde da vært syk i fire dager og innlagt på sykehus i Kambodsja fra dag to i sykdomsforløpet. Vi vil her presentere data fra sykdomsforløpet i Kambodsja og videre forløp etter overføringen til QSNICH

	Dag 2		Dag 3		Dag 4		Dag 5		Dag 6		Dag 7		Dag 8		Dag 9		
Dato	28/6-07		29/6-07		30/6-07		1/7-07		2/7-07		3/7-07		4/7-07		5/7-07		
							Ble overført til QSNICH								Skrives ut		
Platetall (celler/mm ³)	111000		72000		19000		22000				44000		140000				
WBC	7800		8510		10100		10120				11600		13000				
Neutrofile	35%		20%		8%						10%		16%				
Leukocytt	48%		60%		70%						83%		81%				
Temperatur			38,2		38,9		36,8		36		38,5	37,9	36,4	36,6	36		
											37,4	36	36,5	36,3			
Puls			120	130	140	160	140	170	170	196	150	158	144	136			
						138	128	138	150	148	110	102					
Hct	28		39,5				30,4	30	32	31	30	34	30,9	29,9			
							32										
Hb	6,5						9,5				10,5		9,6				
IV væske	5% Dextrose i saltvann (DNS) 30 cc/hr		5% DNS 10 cc/hr		5% DNS 5 cc/hr		Packed Red Cells (PRC) 5 ml/kg 5% DNS 5 cc/hr QSNICH: 5% Dextrose i Ringer (DAR) for å holde åpen venetilgang(KVO) 10% Ca 20 cc Lasix		5% DAR KVO Ble utover dagen tatt av IV-beh								
Oral væske-tilførsel	Ikke kjent		Ikke kjent		Ikke kjent		350 ml infanocyte		300 ml infanocyte				Drikker melk				
Urin	Ikke kjent		Ikke kjent		Ikke kjent		312 ml		178 ml		Normal		Normal				

Pasienten hadde ved innleggelsen på QSNICH en positiv Tourniquet test.

Vi ser i tabellen at i sykdommens 3. døgn var hematokritverdien 39,5, dette er en økning på 29% fra dagen før. Den samme dagen går platetallet under 100 000. Alle de

diagnostiske kriteriene for DHF er altså oppfylt. Pas. hadde ingen andre tegn på økt blødningstendens enn positiv Tourniquet test.



En parameter det legges stor vekt på under monitorering av dengue forløpet hos pasienter i Thailand er forskjellen mellom det systoliske og det diastoliske blodtrykket. Dette kalles pulstrykk og en smalning av pulstrykk er tegn på alvorlig sykdom. Disse verdiene har vi plottet inn i en graf her. Man kan se en viss tendens til at pulstrykket er noe lavere i begynnelsen av sykdomsforløpet, men dette er ikke veldig uttalt i dette tilfellet.



Pas hadde ødemer rundt øyne og på skrotum, dette er tegn på overvæsking. Det ble ikke gitt ytterligere iv-væske etter innleggelse ved QSNICH, kun Ringer for å holde venetilgangen åpen dersom det skulle bli behov for væskebehandling.

4.7.0 Forebyggende tiltak:

4.7.1 Vaksine

Per dags dato finnes det ingen tilgjengelig vaksine mot DF. Da kryssimmuniteten mellom de fire serotypene er lav må en potensiell vaksine være tetravalent, altså virke mot alle fire serotyper.

Serotype DENV-1 og DENV-2 ble isolert under andre verdenskrig, mens DENV-3 og DENV-4 ble isolert i 1950-årene under DHF utbrudd på Filippinene og i Thailand. Siden den gang har ingen ny serotype dukket opp.

Den første forskningen på Denguevaksine ble støttet av det militære i USA da disse var redde for epidemier blant tropper som ble sendt til endemiske områder.

Det har blitt gjort forskning på ulike alternativer til vaksine:



- Inaktivert vaksine

DENV vokser og repliseres i mus- og myggcellelinjer, men replikasjonen i pattedyrceller var lenge ikke stor nok til å få store nok mengder virus til en inaktivert vaksine. Av denne grunnen fikk ikke denne typen vaksine mye oppmerksomhet før forskere klarte å øke

produksjonen av DENV-2 opp til 10^9 PFU(plaque forming units)/celle. Denne vaksinen har blitt utprøvd på mus og aper og har gitt beskyttelse for homolog virus. Dette kan bane vei for utvikling av inaktivert vaksine for de andre serotypene.(10)

-Levende attenuert vaksine

Dette er den vaksinen det har vært mest fokus på og der forskningen har kommet lengst. I løpet av de siste 20 årene har både Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) i USA og Mahidol universitetet i Thailand utviklet monovalent, bivalent og til slutt tetravalent vaksine av denne typen.

Noen av problemene forskerne står over er at serokonversjon mot alle de fire serotypene må være nokså lik fordi underattenuasjon mot en eller flere av serotypene kan føre til alvorlig sykdom ved senere infeksjon.

Disse vaksinene er fortsatt under utprøving men ikke enda ikke effektive og økonomiske nok til å brukes.(10)

Chimeric:

Bruker rekombinant teknologi til å bytte ut gensegment fra et flavivirus med det tilsvarende segmentet fra det viruset vaksinen skal brukes mot. På denne måten blir viruset beskyttende mot det ønskede viruset, men ikke sykdomsfremkallende. Tidlige studier med slike vaksiner mot denguevirus har gitt få bivirkninger og høy andel serokonversjon. Vaksinen er fortsatt under utprøving.(10)

-DNA- vaksine

Vaksine der et eller flere gener som koder for et beskyttende antigen for det aktuelle patogenet leveres til verten som plasmid-DNA. Dette transkriberes så i vertens cellekjerne som gir protein ekspresjon og beskyttelse. DNA-vaksine er lettere å produsere, da man ikke trenger å dyrke cellelinjen der viruset må repliseres (som ved attenuert vaksine) På den annen side er kostnaden stor og mengden som skal til er høy.(10)

Minst fem tetravalente vaksiner er for tiden under kommersiell utprøving. To av disse var i 2007 i fase II, man hadde da ingen dato for utprøving i fase III, men antok at slike studier ville starte opp i 2008 eller 2009. Det skjer hele tiden utviklinger på dette feltet og forskere mener at kontroll av sykdommen ved hjelp av en effektiv vaksine etterhvert vil bli en mulighet. (12)

4.7.2 Andre forebyggende tiltak

I påvente av en effektiv vaksine er den eneste måten å få ned denguesmitten på å forsøke å kontrollere vektoren. Denne oppgaven kan gå ut på så enkle ting som å kvitte seg med beholdere der larvene formerer seg. Enhver beholder kan inneholde vann kan bli formeringsplass for Aedes-larver. Kampanjer for å redusere slike beholdere i hjemmene har vært suksessfulle, men de er vanskelige å opprettholde over tid da de krever disiplin og høy oppslutning i samfunnet. I Asia der mange planter står i potter med mye vann har det blitt tatt i bruk en type fisk som spiser larvene.

Blant retningslinjer som deles ut på sykehus i Thailand finner vi disse rådene.

1. Forebygge myggstikk

- Myggnetting, tildekking av bar hud, oppholde seg i åpen luft, bruke myggmiddel

2. Fjerne voksne mygg

- Insektmiddel spraying av hus, elektrisk middel,

3. Fjerne steder for myggformering

- Lukke alle vannbeholdere, skifte vann i vannbeholdere minst en gang i uken, fisk som spiser mygglarver, fjerne unødvendig vannoppsamlingssteder bildekk o.l.

Ulike typer insektmidler har også blitt brukt, både mot voksne mygg og mot larver. Aerosoler som rettes mot voksne mygg, men bruk av disse anbefales i hovedsak der akutt kontroll er nødvendig under en epidemi. Aerosolene brukes da som et ledd i vektor-kontroll sammen med kildereduksjon og larvemiddel/fisker.

Uheldigvis har aerosolene lenge fått for stor rolle i forebygging. Da de ikke affiserer *Aedes* mygghunnen og heller ikke larver er dette ikke godt nok som eneste middel.(11)

5.0.0 Spesifikk del

5.1.0 Sekundær vs primær infeksjon

Allerede på 1960-tallet tydet seroepidemiologiske studier i Thailand på at sekundær DENV infeksjon ga høyere risiko for utvikling av DHF. Sekundær DENV-infeksjon defineres her som en ny DENV infeksjon hos en person som allerede har gjennomgått en eller flere dengue infeksjoner. Det er kjent at risikoen for utvikling av DHF er større der to eller flere virus sirkulerer. Det er kun liten eller ingen kryssimmunitet mellom de fire dengueserotypene. Derfor kan en person som bor i et dengueendemisk område i teorien ha fire infeksjoner, én med hver serotype i løpet av livet. Den mest anerkjente hypotesen for hvorfor dette er tilfelle er forsterking av immunrespons ved sekundær infeksjon, kalt antibody-dependent enhancement (ADE). En mulig forklaring er at gjenværende ikke-nøytraliserende antistoff fra tidligere infeksjoner kan opsonisere viruset og dermed forsterke opptak og replikasjon i makrofager. (10)

Basert på tidligere epidemiologiske data ble det laget en matematisk modell som forutså at DHF/DSS bare ville utvikles dersom den primære og sekundære infeksjonen inntraff med intervall på 5 år. (13)

På Kuba fikk man muligheten til å teste ut denne hypotesen da en fokal DENV-2 epidemi oppsto i Kubas nest største by Santiago de Cuba i 1997. (14)

Kuba har gjennomgått to epidemier av denguefeber (DENV-2), den andre var i 1981 rammet hele Kuba.

Utbruddet i 1997 ga 205 klassiske DHF/DSS kasus, med 12 dødsfall hos personer over 18 år. Ingen døde blant pasienter under 18 år. De fleste av DHF-tilfellene viste antistoff respons av sekundær type. Epidemien i 1981 kom etter en stor forekomst av DENV-1 smitte på Kuba fra 1977, denne varte noen steder helt til 1979. På grunn av Kubas omfattende kontroll og overvåkning av nye sykdomstilfeller kan man være sikker på at det ikke var noen annen denguevirus-introduksjon i landet fra 1981-1997 og at de som viste et sekundært bilde i 1997 derfor må ha blitt smittet av DENV-1 i 1977-1979.

Sammenlignet med epidemien i 1981 viste epidemien i 1997 større andel DHF/DSS-innleggelser og dødsfall enn i 1981. Da kliniske data ble nøyere dokumentert i Havana i 1981 enn i resten av Kuba har Guzman et al (14) valgt å skille ut disse datane i en egen gruppe. Dersom man sammenligner dødsrate hos de med sekundær DENV-2 infeksjon under epidemien i Santiago 1997 med Havana i 1981 er den 19,5 ganger så høy for personer over 40 år og 38,5 ganger så stor for personer fra 15-39 år.

Den mye større alvorligheten av epidemien i 1997 skyldes sannsynligvis ikke klinisk behandling eller diagnostisering av tilfeller. Det Kubanske helsesystem er velkjent for å være tilgjengelig for alle samfunnslag og kompetent støttende behandling ble gitt til DHF/DSS tilfeller også i 1981 noe som reflekteres i den lave dødsraten.

Hypotesene om at DHF/DSS kun ville forekomme i sekundære infeksjoner som oppstår innen 5-10 år etter den første infeksjonen er på bakgrunn av dataene fra Kuba motbevist. Det virker ikke være noen tidsgrense for sensibilisering, som oppstår etter primær dengue-infeksjon. Observasjonene viser at er man smittet med DENV-1 serotypen kan man være i risiko for å utvikle DHF/DSS ved sekundær DENV-2 infeksjon i hvertfall 20 år.

Forklaringen på økningen i alvorlighet av sekundær dengue med tiden mellom 1981 og 1997 kan komme på grunn av forskjeller i DENV-2 typene.

5.2.0 Dengue virus serotype

Dengueviruset består av 4 serotyper; DENV1-4, som igjen kan deles inn i flere genotypegrupper. De 4 serotypene forårsaker den samme sykdommen; dengue feber, men det kliniske bildet kan variere etter hvilken serotype som er involvert. De samme symptomene går igjen ved de forskjellige serotypene, men man kan se visse tendenser som kjennetegner de forskjellige typene.

Tidligere rapporter har vist at generelt har ofte DENV-2 og DENV-3 et mer alvorlig sykdomsbilde, mens DENV-4 gir et mildere sykdomsbilde.

Balmaseda(15) sammenlignet to perioder med høy dengueinsidens i Nicaragua, med forskjellige dominerende serotyper. Studien finner signifikante forskjeller i sykdomsbildet mellom de to virustypene. I den første epidemien, fra 1999 til 2001 blir 984 barn som er positive for Dengue undersøkt og man finner DENV-2 som den dominerende serotypen. I den andre epidemien, i 2003 er DENV-1 den dominerende virusserotypen. Sykdomsparametrene det ble undersøkt for var sjokk, økt vaskulær, indre blødninger og markert trombocyttopeni.

Resultatet av studien viser at DENV-2 gir signifikant mer sjokk og alvorlige tegn til indre blødninger. Man ser også en høyere forekomst av smerte og ubehag (artralgi, retro-orbital smerte, frostbyger) i denne gruppen. Gjennomsnittlig varighet av sykehusopphold i denne gruppen var $6,3 \pm 3,4$ dager, 36,4% av de hospitaliserte tilfellene av dengue var primær infeksjon.

I DENV-1 gruppen så man en økt forekomst av plasmalekkasje og mildere tegn til indre blødninger (positiv torniquet test og petekkier). Gjennomsnittlig varighet av sykehusopphold her var $3,5 \pm 2,4$ dager.

Relativ dødelighet var ikke signifikant forskjellig i de to epidemiene.

Konklusjonen i artikkelen var at "perioden med DENV-2 dominans, var preget av en mer alvorlig klinisk profil enn perioden med DENV-1 dominans".

Vaughn (16) har i sin studie fra Thailand også sett på hvordan alvorlighetsgrad av sykdommen er assosiert med virus serotype. Den viser at pasienter med DENV-2 har større sjanse for å utvikle DHF enn pasienter med andre serotyper (DENV-1, 3 og 4). Pasienter med DENV-2 har også økt sjanse for pleuraeffusjon enn pasienter med DENV-1, 3 og 4.

Balmaseda og Vaughn (15, 16) sine studier viser begge at infeksjon med DENV-2 er assosiert med en mer alvorlig dengueinfeksjon, oftere DHF og DSS. Resultatene når det gjelder klinisk bilde er litt motstridende da man i Balmaseda sin studie ser størst forekomst av plasmalekkasje i DENV-1 gruppen, mens Vaughn finner økt sjanse for pleuraeffusjon (som er et tegn på plasmalekkasje) i DENV-2 gruppen.

I Brasil er bildet noe annerledes. Der har man sett en økning i innsidens av DHF og sykehusinnleggelser pga DHF de siste årene, særlig siden år 2000 da det første tilfellet av infeksjon med DENV-3 ble påvist i landet. Det er nå 3 serotyper (DENV1-3) som sirkulerer i Brasil, med DENV-3 som den dominerende serotypen. Studien kan tyde på at det er denne serotypen som gir størst sjanse for alvorlig dengue infeksjon, og sykehusinnleggelse (17). En annen ting som er noe karakteristisk for Brasil, er at i motsetning til både i Sørøst-Asia og i andre land i Sør-Amerika, der det i de fleste tilfellene er barn som blir rammet av DHF og DSS, er det i Brasil voksne som er mest utsatt.

Man ser ut fra disse tre studiene at situasjonen i forhold til serotype og alvorlighetsgrad av dengue kan variere litt mellom forskjellige land. Brasil skiller seg noe fra mange av de andre høyrisikoområdene for dengue, med DENV-3 som dominerende serotype for hospitaliserte og alvorlig syke pasienter, og der den voksne befolkningen er mer utsatt enn andre steder.

5.3.0 Genotype

Dengueviruset fins i fire forskjellige serotyper, DENV 1-4. Den serotypen som er mest studert er DENV-2. Denne serotypen er assosiert med høy virulens noen steder, mens den andre steder gir færre alvorlige denguetilfeller. Dette kan tyde på en enkelt serotype kan vise en genetisk variasjon i forskjellige deler av verden.

Det finnes 142 forskjellige isolat av DENV-2 som kan deles inn i 5 genotype-grupper(18):

- Amerikansk genotype (funnet i Latin Amerika, Mexico, Karibien, India, og Stillehavssøylene).
- Asiatisk genotype 1(Thailand og Malaysia)
- Asiatisk genotype 2 (Kina, Filippinene, Sri Lanka, Taiwan, Vietnam)
- Amerikansk/Asiatisk genotype (Kina, Thailand, Vietnam, Brasil, Venezuela og Karibien)
- Cosmopolitan genotype (Australia, Stillehavssøylene, Sørøst-Asia, det indiske subkontinentet, Midtøsten, Afrika, Mexico)

I en studie gjort av Lorono-Pino et al (19) ble det forsket på økning i alvorlighetsgrad av dengue ved innføring av en ny genotype i et område. Bakgrunnen var et dengueutbrudd i Yucatan, Mexico i 2002 der virusets serotype og genotype ble undersøkt og klassifisert. DENV-2 av den Amerikansk/Asiatisk genotypen dominerte utbruddet, og det var første gang denne genotypen ble påvist i denne provinsen. Tidligere var det her bare påvist DENV-2 av typen Cosmopolitan og Amerikansk. 282 pasienter med påvist dengue virusinfeksjon ble tatt med i studien, av disse hadde 87 (31%) DHF, 2 av dem døde. 77% av de 282 hadde sekundær dengue infeksjon. Tallene viser en stor økning i insidensen av alvorlig dengueinfeksjon i forhold til tidligere utbrudd med de andre DENV-2 genotypene, og det ble antatt at denne spesifikke genotypen av DENV-2 var mer virulent enn de genotypene som tidligere hadde sirkulert i Yucatan. Det har vist seg at flere av de store epidemiene i Sør-Amerika med stor forekomst av DHF og DSS er forårsaket av introduksjon av en genotype som er ny for det aktuelle området og som er mer virulent enn den tradisjonelle genotypen i dette området. Dette så man også når den virulente Asiatisk genotype 1 av DENV-2 ble introdusert på det amerikanske kontinent. Man har sett et lignende bilde med andre av Dengue serotypene.

5.4.0 Ernæringsstatus

Det finnes flere studier som tyder på at overvektige barn har større sjanse til å bli smittet av Dengue-viruset. En av studiene som tar for seg problemstillingen dengue alvorlighetsgrad og ernæringsstatus er gjort av Siripen Kalayanarooj og Suchitra Nimmannitya ved Queen Sirikit National Institute of Child Health i Bangkok 2005. Denne studien har sett retrospektivt på 4532 bekreftede dengueinfeksiøse tilfeller fra 1995-1999.

Ernæringsstatus ble beregnet etter barnas prosent av ideell kroppsvekt. Det ble laget tre grupper: underernærte (kroppsvekt < 75% av ideell kroppsvekt), normalvektige (kroppsvekt = 75-110% av ideell kroppsvekt) og overvektige (kroppsvekt > 110% av ideell kroppsvekt)

Gruppen med dengue pasienter ble sammenlignet med en gruppe på 734 kontroller som ble innlagt på dengueavdelingen i samme tidsrom, men med andre diagnoser.

Blant de 4532 pasientene med bekreftet dengue hadde 3667 DHF (80,9%) og 865 hadde DF (19,1%). Størstedelen av DHF pasientene var normalvektige (65-67%) mens 9-11% falt i underernæringsgruppen og 23-24% var overvektige.

Kontrollgruppen hadde signifikant flere underernærte pasienter (19,6%) og færre overvektige pasienter (12,5%)

Dengue serotypene var ikke forskjellig mellom de tre gruppene. DENV-3 var mest vanlig og ble funnet hos 50,6 % av pasientene. Heller ikke prosentandelen av pasienter med primær eller sekundær infeksjon var forskjellig mellom gruppene. Gruppene var også like når man så på parametre som alder og kjønn.

Det ble også sett på mengden symptomer og alvorligheten av disse i de forskjellige ernæringsgruppene. Det viste seg at de fleste presenterende symptomer på DF/DHF (feber, stasetest, blødningsmanifestasjoner, kvalme og magesmerter) ikke var forskjellige i de forskjellige gruppene. Unntakene var at palpabel forstørret lever ble funnet sjeldnere og utslett ble funnet oftere hos de overvektige denguepasientene.

Det ble også funnet flere uvanlige presentasjoner og komplikasjoner hos de overvektige pasientene. Disse inkluderer encefalopati, assosierte infeksjoner og overvæsking. Flere tilfeller av overvæsking skyldes vanskeligheten ved å beregne riktig mengde iv-væske hos overvektige pasienter, da dette beregnes i forhold til kroppsvekt. Væskemengden

man trenger kan fort bli for høy hvis beregnet til en kroppsvekt som ligger mye over ideell kroppsvekt.

Assosierte infeksjoner inkluderer pneumoni, diare, UVI og flebitt. Grunnen til at overvektige pas har større forekomst av assosierte infeksjoner kan komme av komplikasjoner ved overvæsking og dermed flere invasive prosedyrer og lengre sykeleie som gir større risiko for sykehusinfeksjoner.

Underernærte pasienter er skjermet fra alvorlig DHF/DSS fordi de har en mindre immunrespons, det er forventet at overvektige pasienter skal ha en sterkere immunrespons, denne studien støtter denne hypotesen.

Likevel ser man at underernærte pasienter oftere utvikler DSS enn normalvektige barn. Dette kan forklares ved at de i utgangspunktet har et mindre volum av ekstracellulærvæske og plasma slik at de er mer sårbare for å utvikle sjokk som resultat av plasmalekkasje. Det kan være andre faktorer som spiller en rolle her, men disse er ikke studert i denne studien.

Studien konkluderer med at undervektige pasienter har en mindre sannsynlighet for dengueinfeksjon, men når de først blir smittet har de større risiko for å utvikle sjokk. Overvektige barn har større sjanse for å få dengue og da med større sannsynlighet for uvanlige presentasjoner og komplikasjoner.(20)

En annen studie som ser på alvorlighet av dengue og ernæringsstatus ble gjort i Vietnam i 2005 av Nguyen Thanh Hung et al. Denne studien inkluderte kun spedbarn under 12 mnd og nesten alle hadde derfor primær dengueinfeksjon det er også kun inkludert tilfeller med påvist DHF. Her ble 245 spedbarn med DHF sammenlignet med 533 friske kontroller som kom til poliklinikken for vaksinasjon. Ernæringsstatus ble målt i vekt-for-alder (VA), høyde-for-alder (HA) og vekt-for-høyde (VH). Sammenlignet med de friske kontrollene hadde DHF gruppen en lavere andel underernærte basert på VA (6,9% vs 11,6%) og HA (7,7% vs 22,7%), men en høyere andel underernærte basert på VH (14,2% vs 1,1%) Denne studien ser videre på immunrespons , da lavere cellemediert immunrespons er assosiert med underernæring, ved lavere CD4⁺ T-hjelpeceller og en lavere CD4⁺/CD8⁺ ratio. Det er også en redusert produksjon av sekretorisk IgA antistoff, visse cytokiner og nedsatt fagocytose. Siden denne studien inkluderer nesten bare tilfeller med en primær immunrespons vil forskjellen i immunrespons hos underernærte ikke bli

like stor som ellers da cytokinproduksjonen ikke vil forsterkes av hukommelses T-celler. Denne studien viser derfor ikke noen signifikant sammenheng mellom ernæringsstatus og alvorlighet av DHF.(21)

Når man sammenligner de to studiene ser man at de støtter hverandre på at det er en større andel underernærte i Denguegruppen enn i kontrollgruppen når basert på VA som er den parameteren brukt hos Kalayanarooj og Nimmannitya.

En tredje studie man kan nevne i denne sammenheng ble utført fra 1. oktober 2002 til 30. november 2003 ved Queen Sirikit National Institute of Child Health av Natchaporn Pichainarong og Noparat Mongkalangoon m.fl. Her ble det inkludert 105 pasienter med DHF grad III og IV og 105 pasienter med DHF grad I og II. Målet for studien var å se på hvilke variabler som øker risiko for alvorlighetsgrad fo DHF. Her ble ernæringsstatus målt i VA og VH, pasientene ble delt i tre grupper; undervektige, normalvektige og overvektige. Studien konkluderte med at overvektige pasienter hadde 2,77 ganger så stor sannsynlighet for å utvikle alvorlig DHF. Dette var fortsatt statistisk signifikant når justert for andre variabler.(22)

5.5.0 Etnisitet

Verdensutbredelsen av DHF tyder på at noen etnisk definerte befolkninger er mer utsatt enn andre for å utvikle sykdommen. Allerede i 1906 ble det rapportert at svarte var tilsynelatende beskyttet mot DHF , men det var ikke før etter utbruddet på Kuba i 1981 at rase ble erkjent som en mulig vertsisikofaktor for utvikling av DHF/DSS .

Artikkelen ”Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever” av B. de la C. Sierra, G. Kouri og M. G. Guzman gjennomgår eksisterende litteratur om forekomst av Dengue i ulike etniske grupper på Cuba og resultater fra studier utført på Cuba (23).

Populasjonen på Cuba består i hovedsak av etterkommere etter europeiske kolonister som begynte å slå seg ned på Cuba i 1492 og afrikanske slaver som begynte å ankomme på 1500-tallet. Den store blandingen av raser gjør befolkningen på Cuba til et godt grunnlag for å studere effekten av en epidemi på ulike rasegrupper.

Epidemiene i Cuba i 1981, 1997 og 2001 gir alle indikasjoner på at negroid rase gir beskyttelse mot utviklingen av DHF/DSS. Artikkelen sier ikke hvor mange som fikk

diagnosen dengue, men kun hvor store andeler av de pasientene som utviklet DHF/DSS som tilhører de forskjellige rasegruppene. I opprinnelige studier på dette området ble pasientene kun klassifisert i tre grupper; hvit, blandet svart/hvit og svart etter hudfarge. Under epidemien i 1981 var det av 124 barn med serologisk bekreftet DHF/DSS 86% hvite, 7 % blandet svart/hvit og 7% svarte. Av de 104 voksne pasientene med DHF/DSS ser man samme tendensen med 81% hvite, 14% blandet svart/hvit og 6% svarte. En retrospektiv studie som ble utført i 1983 viste at infeksjonsraten for hvite og svarte var den samme både under smitte av DENV-1 i 1977-79 og under epidemien i 1981. Det tyder altså på at forskjellen i morbiditet mellom hvite og svarte ikke er et artefakt (24) Antall dødelige tilfeller var også flere hos hvite enn hos svarte. Av 77 døde barn var 86% hvite, 11% blandet svart/hvit og 3% svarte. Blant de 26 dødelige tilfellene hos voksne var det 77% hvite 14 % blandet svart/hvit og 9% svarte.

Man ser at hvite er overrepresentert sammenlignet med svarte både når det gjelder morbiditet og mortalitet. Dette er fortsatt statistisk signifikant når tallene sammenlignes med sammensetningen av rasegruppene i befolkningen på Cuba, som er 66,1% hvite 21,9% blandet svart/hvit og 12% svarte (23)

Under den mer lokaliserte epidemien i Santiago de Cuba i 1997 så man lignende tendenser. Av de 169 voksne med bekreftet DHF/DSS var 47% hvite, 16% blandet svart/hvit og 16% svarte.

Også under epidemien på Cuba i 2001 ble tallene sammenlignet mellom rasegruppene. Da fant man at 62% av de 76 bekreftede tilfellene DHF/DSS var hvite, mens 21% var blandet svart/hvit og 17% svarte.

Dataene fra epidemiene på Cuba i 1981, 1997 og 2001 tyder på at det er en redusert risiko for utvikling av DHF/DSS blant svarte individer sammenlignet med hvit rasegruppe.

Likevel er det ikke gjort mange studier på dette området og lite har blitt gjort for å utvikle passende klassifiseringskriterier for å bestemme rase.

For å unngå bias ble 120 pasienter med dengue feber eller DHF/DSS i 1997 og deres første-linje slektninger klassifisert ved bruk av flere antropometriske parametre; ansiktstrekk, hodeskallens karakteristika og kroppsbygning i tillegg til hud, øyne og hårfarge. Dette ga flere grupper med blandede raseforhold. Basert på tidligere klassifisering etter hudfarge var det 70 hvite 17 blandet svart/hvit og 33 svarte med i

denne studien. Bare 21 av de 70 som var klassifisert som ”hvite” ble re-klassifisert i gruppen europoid og ingen av de 33 pasientene som tidligere var klassifisert som ”svarte” ble reklassifisert i gruppen negroid. I mellom disse to gruppene ble pasienten delt inn i 4 blandingsgrupper; blandet-europoid (overvekt europoid, blandet (ikke overvekt av noen rasegruppe) blandet mongoloid (overvekt av mongoloid rase) og blandet negroid (med overvekt av negroide trekk) Igjen ble prevalensen av negroide karakteristika assosiert med lavere insidens DHF Av de som fikk diagnosen DHF var 2% blandet m/overvekt av negroide karakteristika mens 14% var rene Europoide og 30% blandet m/overvekt av europoide karakteristika.

Laboratorieprøver ble også gjort på de forskjellige gruppene. Det ble bl. a. sett på antistoff-avhengig forsterkning av DENV-2 replikasjon i mononukleære celler i perifere blodprøver. Viruset multipliserte seg ikke i det hele tatt i blodkulturer tatt fra svarte, men man så en kraftig økning i virusreplikasjon i cellene til hvite når dengueantistoff var tilstede.

Man så også at proliferering av dengue virus spesifikke CD4+-huskeceller hos hvite viste en kraftigere proliferasjon av disse cellene og også en med høy kryssreaktivitet til hetrologe dengue antigen. Det høye antall CD4+-celler og deres kryssreaktivitet kan delvis være årsaken til høyere insidens av DHF blant hvite i den blandede kubanske befolkningen.

B. de la C Sierra et al. (23) diskuterer videre påstanden om at karibisk svart populasjon og afrikansk populasjon deler en felles genetisk base og at dette kan forklare den lave forekomsten av DHF i den karibisk svarte populasjonen og afrikanske land. Fordelingen av genene som regulerer dengue alvorlighet kan være ulikt fordelt mellom svarte og hvite.

Selv om dengue er dokumentert i 19 afrikanske land og viruset er isolert finnes det bare sporadiske rapporter om klinisk dengue. Og selv når det er utbrudd blir originalbefolkningen mindre rammet enn hvit befolkning. (9) Et eksempel på dette er epidemien i Senegal i 1990 der DHF bare ble observert hos etterkommere fra franske kolonister. DHF/DSS insidensen er også betydelig lavere i karibiske land der majoriteten av befolkningen er av negroid rase.

Ronald E Blanton m.fl. skriver i 2008 en artikkel der de tar for seg den samme problemstillingen om rase/etnisitet spiller en rolle for dengue alvorlighet. De testet dette både basert på selverklært etnisk opprinnelse og genetisk rase ved 30 ancestry markører. Når etnisitet var analysert og kontrollert for alder, kjønn og inntekt viste det seg at selverklærte svarte hadde en beskyttelse for å utvikle DHF, sammenlignet med DF. Når de så på genetisk afrikansk opprinnelse viste det seg også at en økende prosent av genetisk afrikansk opprinnelse var beskyttende for utvikling av DHF. Det diskuteres også i denne artikkelen den ofte kompliserte etniske oppbyggingen av individer slik at befolkningen vanskelig kan kategoriseres i klare grupper. Men resultatene kan tyde på at det finnes noen gener som vil være ujevnt representert i forhold til hver enkelt etniske opprinnelse. (25)

Noen av de genene som kan være ulikt fordelt mellom svarte og hvite er gener som regulerer T lymfocytt aktivering og cytokin produksjon. Studier viser at disse er med på å bestemme alvorligheten av dengue. T-celle reseptorgener er en annen gruppe gener som er direkte involvert i gjenkjenning av antigener og derfor viktige for vertens immunrespons.

Human Leucocyte Antigen (HLA)-komplekset koder for flere proteiner som er involvert i immunrespons bl.a. tumor nekrose faktor (TNF) α . HLA-komplekset bestemmer også gjenkjenning av T lymfocytter. Variasjoner i dette komplekset vil derfor kunne føre til variasjoner i individets immunrespons. Variasjoner i HLA regionen har vært assosiert med forskjellig belastning av flere virussykdommer som f. eks. forsinket utvikling av HIV infeksjon og motstand mot hepatitt B bærer. (23)

5.6.0 Alder

De ulike serotypene viser noen forskjeller i sitt kliniske bilde, dette gjelder også forskjeller i hvilke aldersgrupper som er mest utsatt. I de fleste tilfeller gjelder det at barn er mest utsatt for de alvorligste sykdomsbildene, men man kan se en forskjell i median alder for ulike serotyper

Balmaseda (15) undersøkte noen av disse forskjellene i sin studie fra Nicaragua der de tar for seg et studiemateriale på pasienter med påvist dengue infeksjon under 15 års alder, til

sammen 984 pasienter. Gjennomsnittsalderen for alle pasientene, uavhengig av DENV-type var 6,85 år. Når man går inn på hver enkelt serotype, finner man følgende resultater: For de som var smittet av DENV-1 og DENV-2 er det en alder mellom 5 og 9 år som gir høyest risiko for de alvorligste manifestasjoner av dengue.

Ved DENV-1 er det barn i alderen 1-4 år som er hyppigst affisert av sykdommen, mens ved DENV-2 er barn i alderen 5-9 år hyppigere affisert. Aldersgruppen 1-9 år er mest utsatt for sjokk ved DENV-2, hos spebarn (0-12 mnd) ser man ingen signifikant forskjell i prevalens for sjokk ved de to serotypene (DENV-1 og 2). Ved DENV-1 ses en høyere forekomst av plasmalekkasje som forekommer hovedsaklig i aldersgruppen 10-14 år.

Denne aldersgruppen har også en økt forekomst av trombocyttopeni ved DENV-1. Tallene viser at serotypen har en del å si for det kliniske bildet, men for begge serotypene som er studert her, er alder under 9 år en viktig risikofaktor for utvikling av alvorlige manifestasjoner. De eldre barna har noe større sjanse for å utvikle visse symptomer (plasmalekkasje og trombocyttopeni), men de er likevel mindre utsatt for DSS.

Hammond (26) analyserer, i en annen studie fra Nicaragua, forhold mellom alder og alvorlighetsgrad av dengue. Et studiemateriale på 1671 pasienter med påvist denguevirus-infeksjon fra tre sykehus i perioden 1999-2001 ble delt inn i grupper etter alder; spebarn (0-11 mnd), barn (1-14 år), voksne (>15 år). Pasientene ble også inndelt etter alvorlighetsgrad, basert på WHO sin klassifikasjon.

Pasientene, som alle var positiv for dengue (virologisk og/eller serologisk) ble klassifisert som følgende: 114 spebarn, 1211 barn og 346 voksne. Den mest affiserte gruppen var barn mellom 5-9 år som stod for 58% av alle påviste dengue tilfeller i analysemateriale. Gjennomsnittlig sykehusopphold var 6,4 dager for spebarn, 6,0 dager for barn og 5,2 dager for voksne.

Pasientmaterialet fra de tre sykehusene var affisert av DENV-2, DENV-3 og DENV-4 denguevirus i ratioen 21:2:3

I de fleste land der dengue er et alvorlig helseproblem har det tradisjonelt vært barn som har vært mest utsatt for dengue infeksjon, men her har man de siste årene sett en økning av dengue infeksjon hos voksne, med økt innsidens også av alvorlige tilfeller og dødsfall i denne aldersgruppen. Denne tendensen har man sett mest i Sør-Amerika, men også i land i Asia har man de senere år sett en økning av voksne med dengue infeksjon.

Hypoteser som er lansert i forhold til dette skiftet er endring av steder hvor smitteoverføring skjer (fra hjem til skole), eller endringer i aldersoppbygningen av en befolkning (27). Denne tendensen krever økt kunnskap om sykdomskarakteristikk og behandling av dengue hos voksne.

I studien til Malavige (28) blir en gruppe voksne med varierende grad av dengue infeksjon sammenlignet med en gruppe barn fra det samme distriktet, også med dengue-infeksjon. Det kliniske bildet av sykdommen viste seg å være litt forskjellig i de to gruppene. Pleurainfiltrat og ascites var hyppigere hos barn enn hos voksne (henholdsvis 81,4% og 10,2%), det samme var sjokk (barn 30%, voksne 14%). Dette resultatet kan tolkes som at barn er mer utsatt for plasmalekkasje enn voksne. Flushing, tett hals, rennende nese og utslett i rekonvalensfasen var også symptomer som er vanlige hos barn, men uvanlige hos voksne. Blødninger var vanlig i begge grupper, men vaginale blødninger forekom bare hos voksne. Til tross for at sjokk var hyppigere hos barn, var dødsraten høyere hos voksne. Hos barn ble det ikke funnet noen sammenheng mellom platetall og blødning, men hos voksne var plater <50 og hematocrit >50 assosiert med blødninger. Sammenheng mellom platetall og alvorlighetsgrad var signifikant både hos barn og voksne, men svakere hos barn.

Kittigul (29) har også studert forskjellene i det kliniske bildet og laboratoriefunn i dengue infeksjon hos voksne og barn i et studiemateriale fra et regionssykehus i Thailand med inklusjonskriteriene feber, positiv torniquet test, leukopeni og/eller trombocytopeni og/eller hemokonsentrasjon. Gruppen ble delt inn i barn (≤ 14 år, 231 pasienter) og voksne (55 pasienter). Det ble daglig gjort observasjoner av fysiske tegn og symptomer, samt telling av blodceller, perifert blodutstryk, hematocrit, elektrolytter og leverfunksjonsprøver. Serologisk diagnostikk (IgM og IgG) ble utført før utskrivelse for å avgjøre om det var primær eller sekundær infeksjon. Pasientene ble også plassert i kategoriene DF eller DHF etter WHO sine diagnosekriterier.

Funnene i analysen viste at aldersgruppen 5-9 år var den gruppen som var mest utsatt for dengue (37,8%) fulgt av aldersgruppen 10-14 år (37,2%). Barn-voksen ratioen var 4,2:1. Ingen signifikant forskjell i alvorlighetsgrad ble funnet mellom de to gruppene. Noen kliniske manifestasjoner var vanligere hos voksne enn hos barn; petekkier, melena, hodepine, retro-orbital smerte, kvalme/oppkast, leddsmerter, myalgi. Vanligere hos barn

enn hos voksne var: epitaksis, oliguri, leverforstørning. Forskjell i organenes anatomi og fysiologi ble sett på som en mulig årsak til disse forskjellene i sykdomsbilde mellom barn og voksen. Manifestasjoner som var like mye representert i begge gruppene: blødning i tannkjøtt, hematemese, uterusblødning, diaré, anoreksi, abdominal smerte. Abdominal smerte og leverforstørning ble i tillegg funnet å være korrelert med alvorlighetsgrad, og ble sett på som et viktig tegn på DSS. Laboratoriefunnene viste at trombocyttopeni og økende hematokritverdier var korrelert med alvorlighetsgrad hos barn, men hos voksne var det bare økende hematokritverdier som var korrelert med alvorlighetsgrad. Pasienter i den voksne gruppen hadde også signifikant større grad av trombocyttopeni og økende hematokritverdier enn barn. I antistoff respons vises ingen signifikant forskjell mellom voksne og barn.

Garcia-Rivera (30) beskriver i sin artikkel sykdomsforløpet ved dengueinfeksjon i eldre aldersgrupper i Puerto Rico. Generelt når det gjelder infeksjonssykdommer, er høy alder assosiert med atypiske symptomer og høyere dødelighet. Studien sammenligner dengue hos eldre og i de andre aldersgruppene, og ser på hvilke symptomer som er typiske i de eldre aldersgrupper.

Pasientmaterialet ble inndelt i gruppene spebarn (<1 år), barn (2-18 år), voksne (19-64 år), og eldre (>65 år). Artikkelen viser blant annet at det er høyere dødelighet og høyere prosentandel av pasientene som har behov for sykehusinnleggelse blant de eldre enn blant de andre aldersgruppene. Lee (31) viser noe av det samme i sin studie av en dengue-epidemi i Taiwan i 2002. Studien viser at alder >65 år er en signifikant risikofaktor for å utvikle DHF/DSS.

Garcia-Rivera (30) viser også en lavere risiko for blødninger hos de eldre. En annen karakteristikk blant de eldre pasientene som skilte de ut fra de andre gruppene var at DENV-4 var den dominerende virusserotypen i denne gruppen. Artikkelen viser også at det kliniske bildet har noe annerledes tendenser hos eldre enn hos yngre pasienter. Symptomer som utslett, hepatomegali og hud- og slimhinneblødninger er mindre hyppige hos eldre, mens blødninger i nedre GI-tractus og mikrohaturi har økt hyppighet hos eldre.

Denne studien setter fingeren på et problem som kanskje har vært noe oversett i denguesammenheng, nemlig at man må tenke litt annerledes i forhold til dengueinfeksjon

hos eldre. Mye av kunnskapen om dengue baserer seg på studier av barn, men sykdommen kan arte seg forskjellig i eldre aldersgrupper, og det er derfor viktig å innhente kunnskap også om kjennetegn ved sykdommen hos eldre.

Et viktig spørsmål i forbindelse med alvorlighetsgrad av dengue, er hvilke aldersgrupper som har høyest risiko for dødsfall ved dengueinfeksjon. Guzmán (32) har sett på dette i sin analyse av pasientmateriale fra et dengueutbrudd på Kuba i 1981, med flere tilfeller av DHF/DSS og dødsfall. Dette var første gang siden 2.verdenskrig DENV-2 ble påvist på Kuba, og første gang alvorlige tilfeller av dengue var blitt registrert. Befolkningen var ved flere anledninger tidligere blitt utsatt for smitte av DENV-1, senest ved en stor epidemi i 1977. Artikkelen tar for seg antall dødsfall under dengueutbruddet i 1981 hos pasienter med sekundær DENV-2 infeksjon og utarbeidet en statistikk for hvilke aldersgrupper som var mest utsatt for dødsfall. Statistikken starter ved aldersgruppen 3-4 år fordi yngre pasienter ikke tidligere har vært utsatt for dengue og dermed bare vil ha primærinfeksjon.

Statistikken viser at aldersgruppen 3-4 år har svært økt risiko for dødsfall ved sekundær DENV-2 (15,8 pr 10.000 tilfelle). Risikoen er synkende ved økende alder, men har igjen en økende tendens ved høyere alder (>50 år)

5.7.0 Kjønn

Selv om det er vist lite forskjeller mellom jenter og gutter ved dengueinfeksjon, er det noen studier som har sett litt på dette.

Hung (21) innrullerte 245 vietnamesiske barn med primærinfeksjon av dengue i sin studie som hadde som hensikt bl.a å se på forholdet mellom kjønn og alvorlighetsgrad av dengue. Resultatet av studien viser at det er ingen forhold mellom barnets kjønn og risiko for å utvikle alvorlige sykdomstegn som langvarig sjokk, GI blødning, respirasjonssvikt eller encefalopati ved primær dengueinfeksjon. Videre var det ingen forskjell mellom de to kjønnene i IgM antistoff titer eller serotype-spesifikke IgG antistoff titer

Garcia-Rivera (30) viser at gutter har signifikant høyere risiko for sykehusinnleggelse ved dengue infeksjon enn jenter i aldersgruppene spebarn (≤ 1 år) og barn (2-18år). Risiko for død ved DF hadde ikke sammenheng med kjønn i noen av aldersgruppene, og i de

eldre aldersgruppene (voksne (19-64 år) og eldre (>64 år)) hadde ikke kjønn noe å si for risiko for sykehusinnleggelse.

5.8.0 Blodtype

Det er kjent fra tidligere at pasienter med forskjellige blodtyper i ABO systemet har forskjellig motstand mot virale og bakterielle infeksjoner og sykdommer. Kalayanrooj (33) undersøker i sin artikkel om det er noen sammenheng mellom en pasients blodtype, og pasientens risiko for å utvikle alvorlig denguesykdom.

I studien ble 399 pasienter med dengue infeksjon fordelt i grupper på grunnlag av alvorlighetsgrad av dengue, blodgruppe og om de hadde primær eller sekundær infeksjon.

Studien viser at ved primærinfeksjon har blodtypen ingen signifikant betydning for alvorlighetsgraden. Hos pasienter med sekundærinfeksjon, hadde en større andel pasienter med blodtype AB alvorlig dengue (DHF grad 3), enn hva som var tilfelle i de andre blodtypegruppene. Hos pasienter med blodtype O er en mindre andel enn i de andre gruppene affisert av alvorlig DHF grad 3.

En hypotese som stilles i forhold til dette resultatet er om IgM-antistoffer som produseres i verten ved en dengue-infeksjon kryssreagerer med antigen på vertens erytrocytter.

Videre fant studien at assosiasjon mellom blodtypen AB og økt risiko for alvorlig dengue gjaldt mer for serotypene DENV 2, 3 og 4 enn for DENV1.

Dette er den første artikkelen som viser noen sammenheng mellom blodtype og alvorlighetsgrad av denge, og vi fant ingen andre studier som støttet eller svekket dette resultatet.

6.0.0 Konklusjon.

Vi har i denne oppgaven sett på forskjellige risikofaktorer og hvilken sammenheng de har med utvikling av alvorlig dengue (DHF/DSS)

Etter å ha deltatt på et seminar med Suchitra Nimmanitya og Siripen Kalayanarooj der de fokuserte på syv faktorer ved virus og vert, har vi valgt å se nærmere på litteratur som finnes om disse.

Det er varierende hvor mye litteratur det finnes om de ulike faktorene, men vi har ved vårt arbeid med oppgaven prøvd å sammenfatte den informasjonen som var tilgjengelig.

Vi vil nå kort oppsummere hva vi har funnet om de forskjellige faktorene.

1. Primær vs sekundær infeksjon

Da det er en høy kryssreaktivitet mellom de ulike denguevirusene gir sekundær infeksjon høyere risiko for mer alvorlig sykdomsbilde. Derfor er det også større og mer alvorlige epidemier i områder der mer enn en serotype er endemisk. Tidligere infeksjon gir kun beskyttelse mot samme serotype så sekundær infeksjon vil alltid være med en annen serotype. En person kan derfor ha inntil fire infeksjoner i løpet av livet.

Tidlige epidemiologiske studier har tydet på at risikoen for alvorlig sykdomsbilde kun er høyere dersom den sekundære infeksjonen inntreffer innen fem år etter den primære, men i den litteraturen vi fant er det presentert resultater som tyder på at dette ikke stemmer.

2. Serotype og genotype.

Flere artikler viser at infeksjon med DENV-2 er assosiert med et mer alvorlig bilde, med større risiko for sjokk og alvorlige indre blødninger. Imidlertid viser forskning fra Brasil at bildet her er litt anderledes, da de mest alvorlige tilfellene her ofte forårsakes av DENV-3.

DENV-2 er den serotypen det har blitt mest forsket på, og man har her funnet forskjellige genotyper som kan deles inn i 5 grupper. Disse gruppene har også forskjellig virulens.

Når en ny genotype introduseres i et område gir den ofte alvorligere sykdom enn den genotypen som allerede finnes i området.

3. Ernæringsstatus.

Det er gjort flere studier der man tar for seg en gruppe barn med etablert Dengue og deler pasientene i grupper etter om de er overvektige, normalvektige eller undervektige. Når denne gruppen denguepasienter ble sammenlignet med en kontrollgruppe pasienter med andre sykdommer fant man en mindre andel underernærte i Dengue gruppen enn i kontrollgruppen.

Studiene viser også at overvektige pasienter oftere får alvorligere sykdomsbilde, da de har en kraftigere immunrespons. De er spesielt utsatt for overvæsking pga vanskelighet med å beregne riktig væskemengde til kroppen og dermed komplikasjoner som følge av overvæsking.

4. Etnisitet

De fleste studier som ser på muligheten for rase som en risikofaktor for utvikling av alvorlig dengue (DHF/DSS) er gjort på Kuba, der den blandede sammensetningen av befolkningen gjør den ideell til studier om hvordan en epidemi affiserer ulike raser. Studiene kommer frem til at DHF er mindre vanlig hos pasienter med hovedsaklig negroid rase. De ulike studiene ser både på selverklært rase, observert hudfarge og antropometriske parametre. Den negroide rasegruppen på Kuba stammer fra slaver som kom til landet fra Afrika på 1500 tallet. Det at negroid rase ser ut til inneha noe genetisk som beskytter mot alvorlig denguefeber kan være med på å forklare hvorfor dengue-epidemier ikke er like hyppige i Afrika som i andre tropiske områder selv om dengueviruset er endemisk også her.

5. Alder

Det er gjort en del forskning rundt sammenhengen mellom alder og klinisk bilde av sykdommen. Det kliniske bildet endrer seg ved økende alder, med forskjellige symptomer som er typiske for de forskjellige aldersgruppene. Forskjeller i anatomi og fysiologi antas å være grunnen til dette. Ofte gir en dengueinfeksjon et mindre typisk klinisk bilde hos en voksen enn hos et barn.

De fleste studier viser at barn i større grad enn voksne utvikler symptomatisk sykdom ved smitte av denguevirus, og at de oftere utvikler DHF og DSS. Alder under 9 år er særlig assosiert med alvorlighetsgrad. I de eldre aldersgruppene (over 50 år) er det mindre risiko for å utvikle denguefeber, men når dette først inntreffer er det en høy dødelighet i den gruppen, i likhet med de fleste andre infeksjonssykdommer.

6. Kjønn

Studier vi har sett på viser at det ikke er noen signifikant forskjell på utvikling av alvorlige sykdomstegn eller risiko for dødsfall mellom de ulike kjønnene. En av studiene viser at gutter har noe høyere risiko for sykehusinnleggelse ved dengueinfeksjon

7. Blodtype

Ved primærinfeksjon har blodtype ingen signifikant betydning for alvorlighetsgrad. Ved sekundærinfeksjon har pasienter med blodtype AB større risiko for å utvikle alvorlig sykdom, mens pasienter med blodtype O har mindre risiko.

7.0.0 Referanseliste

1. Quintor FN, Lim LE, Juliano L, Reyes A, Lacson P. "Haemorrhagic fever observed among children in the Phillippines." *Phil J Pediatr* 1954; 2: 1-19
2. Pinheiro FP, Corber SJ. "Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever and its emergence in the Americas." *World Health Stat Q* 1997; 50: 1-15
3. Gubler DJ. "Dengue and dengue haemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem." In; Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and fengue haemorrhagic fever*. London: CAB International; 1997: 1-22
4. Halstead SB et al., "Dengue, seminar", *Lancet* 2007; 1644-52
5. Senior K "Vector-borne diseases threaten Europe" *Lancet Inf. Dis.* 2008; 8: 531-2
6. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. "Guidelines for Dengue Hemorrhagic fever case management" WHO Collaborating Centre for Case Management of Dengue/DHF/DSS 2004
7. Jensenius M, Berild D, Ormaasen V, Møhlen J, Lindegren G, Falk KI. "Fatal subarachnoidal haemorrhage in a Norwegian traveller with dengue virus infection." *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006; 1-3
8. Wilder-Smith A, Schwartz Eli,. "Dengue in travelers." *New England Journal of Medicine*, 2005; 353: 924-32
9. Passos S.R.L, Bedoya S.J, Hokeberg Y.H.M., Maia S.C., Georg I., Nogueira R.M.R., Souza R.V., Marzochi K.B.F,. "Clinical and Laboratory signs as dengue markers during an outbreak in Rio de Janeiro." *Infection*, 2008, 36: 570-74
10. Simasathien S, Watanaveeradej V, "Dengue vaccine" *J. Med Assoc Thai* 2005; 88: 363-77
11. Ragau-Pérez Jg, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ; "Seminar; Dengue and dengue haemorrhagic fever", *Lancet*, 1998, 352; 971-77
12. Senior K "Dengue fever: what hope for control?" *Lancet Inf. Dis.* 2007; 7: 636
13. Fischer DB, Halstead SB. "Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagoc fever. V. Examination of age specific sequential infection rates using a mathematical model." *Yale J Biol Med.* 1970; 42: 329-49

14. Guzmán MG, Kourí GP et al. "Enhanced severity of secondary dengue-2 infections: death rates in 1981 and 1997 Cuban outbreaks" *Pan Am J Public Health*, 2002; 11: 223-27
15. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, Cuadra R, Rocha J, Pérez MA, Silva S, Rocha C, Harris E,. "Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006: 74; 449-456
16. Vaughn DW, Green S, Kalayanrooj S, Innis BL, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Endy TP, Raengsakulrach B, Rothman AL, Ennis FA, Nisalak A, "Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity." *The journal of Infectious Diseases*." 2000: 181; 2-9
17. Gulilarde AO, Turchi MD, Siqueira Jr. JB, Feres VCR, Rocha B, Levi JE, Souza VAUF, Boas LSV, Pannuti CS, Martelli CMT, "Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever among adults: Clinical outcomes related to viremia, serotypes and antibody response" *The Journal of Infectious Diseases*. 2008: 197; 817-24
18. Twiddy SS, Farrar JJ, Vinh Chau N, Wills B, Gould E, Gritsun T, Lloyd G, Holmes E, "Phylogenetic relationships and differential selection pressures among genotypes of dengue-2 virus." *Virology*. 2002: 298; 63-72
19. Lorono-Pino MA, Farfán-Ale JA, Zapata-Peraza AL, Rosado-Paredes EP, Flores-Flores LF, García-Rejón JE, Díaz FJ, Blitvich BJ, Andrade-Narváez M, Jiménez-Ríos E, Blair CD, Olson KE, Black IV W, Beaty BJ. "Introduction of the American/Asian genotype of Dengue 2 Virus into the Yucatan state of Mexico." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004: 71; 485-92
20. Kalayanarooj S, Nimmanitya S, "Is Dengue severity related to nutritional status?" *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2005: 36; 378-84
21. Hung NT, Lan NT, Lei HY, Lin YS, Lien LB, Huang KJ, Lin CF, Ha DQ, Huong VTQ, My LT, Yeh TM, Huang JH, Liu CC, Halstead, SB. "Association between sex, nutritional status, severity of dengue hemorrhagic fever, and immune status in infants with dengue hemorrhagic fever." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005: 72: 370-374

22. Pichainarong P, Mongkalangoon N, Kalayanaroj S og Chaveepojnkamjorn W. "Relationship between body size and severity of dengue hemorrhagic fever among children aged 0-14 years." *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*; 2006; 37; 283-88
23. B. de la C. Sierra, G. Kourí, MG Guzmán. "Race: a risk factor for dengue hemorrhagic fever." *Arc. virol* 2006: 152 ; 533-42
24. Guzmán MG, Kourí GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L "Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective saeroepidemiologic study." *Am J Med Hyg* 1990: 42: 179-84
25. Blanton R, Silva L et al "Genetic ancestry and income are associated with dengue hemorrhagic fever in a highly admixed population" *European Journal of Human Genetics*. 2008: 16; 762-65
26. Hammond SN, Balmaseda A, Pérez L, Tellez Y, Saborío SI, Mercado JC, Videa E, Rodriguez Y, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, Idiaquez W, Gonzalez A, Harris E. "Differences in dengue severity in infants, children, and adults in a 3-year hospital-based study in Nicaragua." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2005: 73; 1063-70
27. Patumanond J, Tawichasri C, Nopparat S,. "Dengue Hemorrhagic Fever," *Uttaradit Thailand. Emerging Infectious Diseases*. 2003: 9; 1348-50
28. Malavige GN, Velathanthiri VGNS, Wijewickrama ES, Fernando S, Jayaratne SD, Aaskov J, Seneviratne SL. "Patterns of disease among adults hospitalized with dengue infections." *Queensland Journal of Medicine* 2006: 99; 299-305
29. Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanichgon K. "The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection." *Journal of Clinical Virology* 2007: 39;76-81
30. Garcia-Rivera EJ, Rigau-Pérez JG. "Dengue severity in the elderly in Puerto Rico." *Panamerican Journal of Public Health*. 2003: 13; 362-8
31. Lee MS, Hwang KP, Chen TC, Lu PL, Chen TP, "Clinical characteristics of dengue and dengue hemorrhagic fever in a medical center of southern Taiwan during the 2002 epidemic." *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2006: 39; 121-29

32. Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. "Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections." *International Journal of Infectious Diseases* 2002; 6; 118-124
33. Kalayanrooj S, Gibbons RV, Vaughn D, Green S, Nisalak A, Jarman RG, Mammen Jr. MP, Perng GC. "Blood group AB is associated with increased risk for severe dengue disease in secondary infections." *The Journal of Infectious Diseases*. 2007; 195; 1014-7